

Année 1929

THESE

N°
59

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS
(MENTION MEDECINE)

par

ROSENBERG MENDEL WOLF

Né le 20 Mars 1900, à Borgo-Prund (Roumanie)

CONSIDÉRATIONS

SUR LE

CHLORHYDRATE DE PAPAVERINE

POSOLOGIE, INDICATIONS ET RÉSULTATS

Président : M. LOEPER, Professeur

LIBRAIRIE MEDICALE ET SCIENTIFIQUE

MARCEL VIGNÉ

13, Rue de l'Ecole-de-Médecine, 13

PARIS

1929

05

Année 1929

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS
(MENTION MEDECINE)

par

ROSENBERG MENDEL WOLF

Né le 20 Mars 1900, à Borgo-Prund (Roumanie)

CONSIDÉRATIONS

SUR LE

CHLORHYDRATE DE PAPAVERINE

POSOLOGIE, INDICATIONS ET RESULTATS

Président : M. LOEPER, Professeur

LIBRAIRIE MEDICALE ET SCIENTIFIQUE

MARCEL VIGNÉ

13, Rue de l'Ecole-de-Médecine, 13

PARIS

1929

I. — PROFESSEURS

MM.

M. VILLARET.

ROUVIERE

CUNÉO

ROGER

STROHL

DESGREZ

LEMIERRE.

BRUMPT

Marc LABBÉ

SICARD

LECÈNE

ROUSSY

CHAMPY.

TIFFENEAU.

LOEPER.

N...

BALTHAZARD

MÉNÉTRIÉR

RATHERY.

CARNOT.

BEZANCON

ACHARD

WIAL

MARFAN

NOBÉCOURT

H. CLAUDE

JEANSELME

GUILLAIN

TEISSIER

DELBET

HARTMANN

LEJARS

GOSSET

TERRIEN

LEGUEU

COUVILLAIRE

BRINDEAU

JEANNIN

J.-L. FAURE

OMBREDANNE

VAQUEZ

SEBILEAU

DUVAL

SERGENT

BRANCA.

L. BERNARD.

Hydrologie, thérapeutique et climatologie.....

Anatomie

Anatomie médico-chirurgicale

Physiologie

Physique médicale

Chimie organique et chimie générale

Bactériologie

Parasitologie et histoire naturelle médicale

Pathologie et thérapeutique générales

Pathologie médicale

Pathologie chirurgicale

Anatomie pathologique

Histologie

Pharmacologie et matière médicale

Thérapeutique

Hygiène

Médecine légale

Histoire de la médecine et de la chirurgie

Pathologie expérimentale et comparée

Clinique médicale

Hygiène et clinique de la première enfance

Clinique des maladies des enfants

Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale

Clinique des maladies cutanées et syphilitiques ...

Clinique des maladies du système nerveux

Clinique des maladies infectieuses

Clinique chirurgicale

Clinique ophtalmologique

Clinique urologique

Clinique d'accouchements

Clinique gynécologique

Clinique chirurgicale infantile et orthopédie

Clinique thérapeutique médicale

Clinique oto-rhino-laryngologique

Clinique thérapeutique chirurgicale

Clinique propédeutique

Professeur sans chaire

Clinique de la tuberculose

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

ALAJOUANINE	Neurologie et psychiatrie.
ASRAMI	Pathologie médicale.
AUBERTIN	Pathologie médicale.
BASSET	Pathologie chirurgicale.
BAUDOUIN	Pathologie médicale.
BIET	Physiologie.
BLANCHETIÈRE	Chimie biologique.
BROCC	Pathologie chirurgicale.
BRULÉ	Pathologie médicale.
CADENAT	Pathologie chirurgicale.
CHABROL	Pathologie médicale.
CHIRAY	Pathologie médicale.
CLERC	Pathologie médicale.
DEBRÉ	Hygiène.
DOGNON	Physique.
DONZELOT	Pathologie médicale.
DUVOIR	Médecine légale.
ÉCALLE	Obstétrique.
FIESSINGER	Pathologie médicale.
GARNIER	Pathologie expérimentale.
GATELLIER	Pathologie chirurgicale.
HARVIER	Pathologie médicale.
LEROUX	Anatomie pathologique.
HEITZ-BOYER	Urologie.
HOVELACQUE	Anatomie.
HUTINÉE	Pathologie médicale.
JOYEUX	Parasitologie.
LABBE (Henri)	Chimie biologique.
LARDENNOIS	Pathologie chirurgicale.
LEMAITRE	Oto-rhino-laryngologie.
LÉVY-SOLAL	Obstétrique.
LHERMITTE	Pathologie mentale.
LIAN	Pathologie médicale.
MATHIEU	Pathologie chirurgicale.
METZGER	Obstétrique.
MONDOR	Pathologie chirurgicale.
MOURE	Pathologie chirurgicale.
MULON	Histologie.
PHILIBERT	Bactériologie.
QUENU	Pathologie chirurgicale.
RICHTER Fils	Physiologie.
VALLERY-RADOT (Pasteur) ..	Pathologie médicale.
VAUDES GAL	Obstétrique.
VELTER	Ophtalmologie.
VERNE	Histologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.	
BUSQUET.....	Pharmacologie.
GOUGEROT	Pathologie médicale.
GUÉNIOT	Obstétrique.
LEQUEUX.....	Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE.....	Parasitologie.
BETTERER	Histologie.
TANCN	Pathologie médicale.
ZIMMERN.....	Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE à titre permanent

MM.	
ALGLAVE	Clinique chirurgicale.
AUVRAY	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU	Clinique chirurgicale.
GOUGEROT.....	Clinique médicale.
LAIGNEL-LAVASTINE	Clinique médicale.
LE LORIER	Clinique obstétricale.
LEREBoullet	Clinique médicale infantile.
LÉRY	Clinique médicale.
MOCQUOT	Clinique médicale.
PROUST	Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ	Clinique chirurgicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
MAUCLAIRE, agrégé.....	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leur auteurs et qu'elle n'en tient leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LOEPER

Professeur de thérapeutique à la Faculté de Médecine
de Paris

Médecin de l'Hôpital Tenon.

*En reconnaissance pour le grand honneur
qu'il veut bien nous faire en acceptant la prési-
dence de notre thèse.*

A MON PERE, A MA MERE

En reconnaissance filiale.

A MA CHERE FEMME ET A MON FILS

Avec ma tendre affection.

A MES FRERES ET SOEURS

A MES AMIS D'ETUDES

A MES MAITRES

A LA FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

PROFESSEUR ROGER, Doyen à la Faculté de médecine, Professeur de Physiologie, médecin de l'Hôtel-Dieu.

PROFESSEUR AGRÉGÉ CHIRAY, médecin des hôpitaux.

PROFESSEUR AGRÉGÉ ALGLAVE, chirurgien des hôpitaux.

LAUNAY, chirurgien des hôpitaux.

PROFESSEUR CLAUDE, maladies mentales.

PROFESSEUR TESSIER, maladies infectieuses.

PROFESSEUR GUILLAIN, maladies nerveuses.

PROFESSEUR SIBILEAU (oto-rhino).

MILIAN, maladies peau, syphilis.

PROFESSEUR TERRIEN, yeux.

PROFESSEUR AGRÉGÉ LEVY-SOLAL, accoucheur.

La connaissance approfondie des propriétés intrinsèques des différents dérivés de l'opium est pour le physiologiste et le thérapeute d'une importance capitale et si quelques dérivés du suc du pavot blanc sont bien connus, il n'en est pas de même de certains, qui sont restés dans l'ombre sans qu'on puisse comprendre la cause de cette réprobation.

Parmi ceux-ci, le plus intéressant est sans aucun doute la papavérine. Celle-ci fut découverte en 1848 par Merck, puis étudiée chimiquement par *Guido Goldschmidt*, qui montra que, comme la narcotine et la narcéïne, la papavérine contient dans sa molécule un noyau isoquinolique. D'après cet auteur, la papavérine serait une tétraméthoxybenzylisoquinoline. Plus tard, *Wurtz* et *Hesse* vérifièrent cette manière de voir.

Alcaloïde de l'opium, la papavérine fut reproduite par synthèse par *Pictet et Gams*.

Nous n'insisterons pas ici sur son mode de préparation, qui permet à l'heure actuelle d'obtenir en France de la papavérine très pure en profitant de la faible solubilité de son oxalate acide, mais nous voudrions insister sur l'importance d'avoir à sa disposition un produit pur exempt des autres alcaloïdes de l'opium.

On sait, en effet, depuis longtemps que l'asso-

ciation de plusieurs alcaloïdes est plus toxique à dose égale qu'un de ses deux composants. A ce sujet, il faut rappeler les belles expériences d'*Heinrich Coe-sar*, qui a montré que la toxicité augmentait de

15 % dans l'association morphine-papavérine et de 43 % dans le système morphine-papavérine-narcotine.

On voit donc quel est l'intérêt de posséder un produit pur. Ajoutons qu'en général il n'est pas indiqué d'associer dans ses applications thérapeutiques la papavérine à d'autres alcaloïdes ; nous faisons pourtant une exception pour la belladone, qui ne paraît pas, tout au moins au point de vue clinique, augmenter la toxicité du système.

L'association avec l'adrénaline paraît également acceptable.

PHARMACOLOGIE

Voyons maintenant comment se présente le chlorhydrate de papavérine.

Celui-ci est le seul sel de papavérine couramment employé.

Le sulfate, qui est en effet beaucoup plus soluble dans l'eau (10 o/o) est presque inactif, quant au bromhydrate il ne présente aucun avantage particulier.

Le chlorhydrate de papavérine se présente sous l'aspect d'une poudre blanche formée de cristaux monocliniques de saveur amère.

Il fond à 220° - 221° (*Goldschmidt*).

La solubilité dans l'eau, bien qu'assez faible, suffit aux exigences habituelles : 1 gramme de chlorhydrate de papavérine se dissout dans 37 grammes d'eau, si l'on a soin de faire la dissolution à chaud. Il ne s'agit pas d'ailleurs d'un phénomène de surfusion, un cristal projeté dans la solution n'amenant aucune précipitation. Il est commode, dans la pratique courante, de se servir d'une solution au cinquième.

Nous avons employé la formule de *Baconnet*, qui est facile à administrer chez les enfants :

Chlorhydrate de papavérine.. 60 centigr.

Eau chloroformée 10 cc.

Eau de laurier cerise..... 20 cc.

X gouttes = 1 centigramme d'alcaloïde.

On trouve également, à l'heure actuelle, en France, des comprimés dosés à 0,04, qui sont véritablement pratiques.

Nous n'avons envisagé jusqu'ici que la voie buccale. Quant à la *voie sous-cutanée*, elle est indiquée lorsqu'il faut agir rapidement et énergiquement : asthme, pylorospasme des nourrissons, etc.

On emploie en général des ampoules contenant 0 gr. 04 de chlorhydrate de papavérine dissout dans du sérum physiologique qu'on peut injecter plusieurs fois dans la journée.

L'administration *intra-veineuse* du chlorhydrate de papavérine n'a donné lieu à aucun accident, aux doses que nous indiquerons plus loin. C'est la voie de choix dans l'angine de poitrine, mais la solution doit être plus diluée.

La *voie rectale* ne présente que peu d'intérêt, mais on pourra faire entrer le chlorhydrate de papavérine dans la formule de suppositoires calmants où son action anesthésique locale remplacerait avantageusement des alcaloïdes plus toxiques.

TOXICITÉ ET POSOLOGIE

Pendant longtemps, on fut indécis sur la toxicité du chlorhydrate de papavérine chez l'homme et ceci vient, croyons-nous, de la différence entre la toxicité dans l'espèce humaine et chez les animaux.

Chez ceux-ci la dose léthale est excessivement variable, suivant l'espèce et les individus, mais elle est de plus en plus faible à mesure que les espèces sont plus hautement différenciées.

On trouvera dans le travail de *Baconnet* : la Papavérine 1927, tous les renseignements à ce sujet.

Ne nous basant nullement sur la toxicité dans les espèces animales et seulement sur des points cliniques, nous pouvons affirmer que la papavérine employée sous la forme de chlorhydrate est le moins toxique des alcaloïdes de l'opium. Jamais son administration n'a été suivie de phénomènes désagréables, autre qu'une tendance au sommeil ou une sorte d'ivresse passagère et d'ailleurs fort rare.

Nous avons en général employé des doses qui, chez l'adulte, sont conformes à celles préconisées déjà par *Baconnet*, c'est-à-dire variant entre 15 et 35 centigrammes, mais bien souvent nous avons obtenu l'effet cherché avec deux ou trois comprimés

de 0 gr. 04. Cette quantité paraissant la dose moyenne active nécessaire à administrer en une fois. Ajoutons — petit point pratique — qu'il est préférable de faire avaler le comprimé de chlorhydrate de papavérine sans le dissoudre, à cause de sa saveur amère, l'action de la papavérine sur la muqueuse de l'estomac n'étant nullement caustique.

Chez l'enfant, la dose d'un centigramme par année d'âge préconisée par *Bacónnet* nous a paru faible et pouvoir être facilement doublée, l'enfant supportant remarquablement le chlorhydrate de papavérine.

Toutes ces doses s'entendent par vingt-quatre heures et le médicament administré par voie buccale.

Par voie sous-cutanée, la dose de 4 centigrammes, répétée trois ou quatre fois par jour, paraît suffisante.

Par voie intra-veineuse, il conviendra de débiter par des doses faibles : 5 milligrammes, qu'on augmentera progressivement par la suite.

EFFETS GÉNÉRAUX DU CHLORHYDRATE DE PAPAVÉRINE

Nous avons passé sous silence l'historique et l'étude chimique du chlorhydrate de papavérine, car nous voulons nous étendre plus longuement sur les effets cliniques de cet alcaloïde, laissant également de côté la partie physiologique.

Si l'on se place donc seulement au point de vue des résultats obtenus par l'administration chez l'homme, on peut dire que le chlorhydrate de papavérine possède deux propriétés essentielles.

1° Il fait cesser le spasme des muscles lisses contracturés ;

2° Il est inhibiteur du pénumogastrique.

C'est à Pal (1900) qu'on doit la découverte des propriétés antispasmodiques du chlorhydrate de papavérine. Celui-ci, étudiant l'action de l'opium et de la morphine sur l'intestin, fut surpris de découvrir que ces substances n'agissent pas, ainsi qu'on l'admettait ordinairement, comme des dépresseurs, mais au contraire élevaient le tonus de la paroi intestinale et excitaient les mouvements spontanés locaux aboutissant à une action constipante.

Par l'enregistrement séparé de la musculature circulaire et longitudinale, cet auteur vit que pour la première l'effet de ces deux substances était le même, mais pour la musculature longitudinale, l'opium amenait une inhibition.

Partant de cette expérience, Pal étudia les effets séparés des alcaloïdes de l'opium et arriva aux conclusions que nous avons précédemment formulées.

Nous voudrions insister sur un point particulier qu'on a pas, à notre avis, mis suffisamment en valeur jusqu'ici, c'est que le chlorhydrate de papavérine agit seulement sur les muscles lisses *en état de spasme*, et d'autant plus énergiquement que le spasme est plus accentué.

Si, en effet, on n'obtient aucune action expérimentale sur des muscles bronchiques normaux, on obtient facilement dans un spasme bronchique toxique causé par la muscarine ou les peptones une sédation immédiate ; il en est de même pour le spasme artériel causé par l'adrénaline, pour le spasme intestinal dû à la morphine ou à la physostigmine, pour les spasmes de l'utérus, après administration de pituitrine.

C'est à la méconnaissance de ces faits qu'on doit, croyons-nous, les conclusions pessimistes de certains auteurs, quant à l'action de la papavérine

TUBE DIGESTIF

La remarquable action du chlorhydrate de papavérine sur les muscles lisses devait trouver sa première application sur les spasmes de la musculature du tube digestif et la publication des effets de cet alcaloïde sur la musculature longitudinale du tube digestif (*Pal*) attire l'attention de nombreux physiologistes.

Parmi ceux-ci, *Lefèvre de Héric* étudia l'action de la papavérine sur l'intestin du chien.

Puis ce furent les travaux si importants au point de vue dogmatiques de *Bergmann*, de *Cheinisse*, de *Lublinsky*, de *Gerhardt*, d'*Englaender*.

Ceux-ci étudièrent le traitement du spasme de l'œsophage et de l'orifice supérieur de l'estomac par le chlorhydrate de papavérine et les résultats remarquables qu'ils obtinrent furent confirmés par les recherches radioscopiques d'*Holzknecht* et *Luger*.

Dans les AFFECTIONS GASTRIQUES, la papavérine fut employée avec succès.

En Autriche, elle fut appréciée dans le traitement de l'hyperchlorhydrie douloureuse et des crises gastriques du tabès. Mais les résultats furent surtout remarquables dans les spasmes gastriques.

A ce propos, nous nous permettons d'ouvrir une

parenthèse sur l'action du chlorhydrate de papavérine dans le traitement de l'ulcère de l'estomac. De nombreuses observations nous ont montré que :

— La papavérine n'a aucune action sur les glandes gastriques, elle ne diminue pas l'hyperchlorhydrie.

— Elle ne possède aucune action et ne modifie nullement le chimisme gastrique.

— Ses effets, purement antispasmodiques et non antisécréteurs, en font un médicament important dans les spasmes ayant pour origine un ulcus (spasme pylorique ou médiogastrique), mais cet alcaloïde devra toujours être associé aux alcalins ou à la belladone. Le chlorhydrate de papavérine n'est pas le médicament de l'acidité, mais il est celui de la douleur et de la stase. Il convient de ne pas lui demander plus qu'il ne peut fournir.

Chez le nourrisson, les résultats dans le pylorospasme furent particulièrement brillants, supérieurs à ceux que fournit la belladone. (Knopfmacher, Januschke *Friedjung*). L'injection sous-cutanée de un à deux centigrammes de papavérine muriatique par jour firent cesser le spasme et les vomissements. Il convient donc d'essayer ce traitement avant la pyloroplastie.

Une seule contre-indication au traitement par le chlorhydrate de papavérine des maladies de l'estomac, c'est la sténose organique de cet organe et en particulier la sténose cancéreuse.

Disons enfin que le chlorhydrate de papavérine

peut être d'un grand secours dans le traitement de l'aérophagie avec spasme du cardia.

— On voit donc tous les avantages que présente le chlorhydrate de papavérine dans le traitement des spasmes gastriques, mais c'est surtout dans les contractures intestinales que les résultats sont merveilleux.

Pour bien comprendre les résultats obtenus dans l'entérospasme, il convient de se souvenir que cet état survient en général chez des sujets nerveux, hyperexcitables, dont l'hérédité est parfois lourdement chargée.

Chez ceux-ci, le chlorhydrate de papavérine agit en même temps sur l'élément nerveux et sur le spasme local qui en découle, aussi les résultats sont-ils surprenants.

Dans l'entérite muco-membraneuse spasmodique, nous avons obtenu des résultats vraiment remarquables : cessation du spasme, des douleurs, de la constipation.

A ce propos, nous tenons à faire remarquer que la papavérine muriatique ne constipe jamais, même associée aux autres alcaloïdes de l'opium qui agissent pour leur propre compte.

Parfois son administration est accompagnée d'une diarrhée assez profuse : cela se voit particulièrement dans les cas de constipation spasmodique.

Quoi qu'il en soit d'ailleurs, les faits chimiques permettent d'affirmer que la papavérine et la belladone sont les deux meilleurs médicaments de l'en-

téro-colite spasmodique associés à la psychothérapie.

Mentionnons aussi les bons résultats obtenus par *Pal, Baconnet*, dans les coliques, quel que soit l'organe atteint, où l'action spasmolytique de la papavérine est en général parfaite.

Mais les effets les plus heureux ont peut-être été obtenus dans les affections de la vésicule et des canaux biliaires.

Nous avons bien souvent expérimenté le chlorhydrate de papavérine dans les coliques hépatiques ou vésiculaires avec de très bons résultats, mais l'effet est véritablement hors de pair dans l'état de mal biliaire qui succède à ces processus aigus.

A une crise de colique hépatique succède une douleur sourde dans l'hypocondre droit gênante par sa persistance et sa continuité ; dans ce cas, le chlorhydrate de papavérine est particulièrement indiqué, de même d'ailleurs que dans les vésicules sensibles. N'ayant aucune action sur la sécrétion hépatique, cet alcaloïde donne dans ces phénomènes hépato-vésiculaires des résultats inégaux. (*Chiari, Pal*).

Signalons enfin l'action remarquable de cet alcaloïde dans la dysenterie amibienne par *Adler*, dans les coliques de plomb, la gastro-entéro-névrose et enfin l'influence manifeste du chlorhydrate de papavérine sur les vomissements d'origine périphérique (*Pal, Baconnet*).

CŒUR ET VAISSEAUX

L'action du chlorhydrate de papavérine sur le cœur ne nous retiendra pas longtemps. Celle-ci est, en effet, peu importante.

Macht, Baxt et Von Schroeder notèrent chez l'animal une action toni-cardiaque avec de faibles doses et avec des doses très fortes, un blocage du cœur.

Baconnet dit n'avoir observé sur le cœur de l'homme adulte sain aucun effet avec les doses ordinaires de chlorhydrate de papavérine. Pour *Rénon et Desbouis*, le chlorhydrate de papavérine ne serait hypotensif que par son action sur le myocarde, mais ceci a été réfuté par tous les auteurs qui se sont occupés de ce sujet.

On peut donc dire, en définitive, que chez l'homme normal, l'action du chlorhydrate de papavérine sur le cœur est négligeable.

Il n'en est pas de même de son action sur les vaisseaux, mais pour bien comprendre les effets de cette substance sur le système vasculaire, il convient de se souvenir :

1° Que le chlorhydrate de papavérine possède

/

un effet inhibiteur électif sur la fibre musculaire lisse ;

2° Que cet effet est d'autant plus marqué que l'état de contracture de ces fibres est plus accentué.

Nous avons souvent administré des doses fortes de cet alcaloïde chez des sujets dont la tension était normale.

Jamais nous n'avons remarqué une baisse sensible de la tension.

Cette propriété capitale du chlorhydrate de papavérine de n'agir que dans les cas de spasmes a fait nier au siècle dernier par *Bouchut* et d'autres, l'efficacité de cet alcaloïde. A tort, il le considérait comme peu toxique mais inefficace.

Il suffit pourtant d'avoir vu de faibles doses de chlorhydrate de papavérine faire baisser instantanément la pression artérielle chez un animal soumis à l'action de l'adrénaline, de la pituitrine, de l'uzara et même du chlorure de baryum pour être fixé sur l'efficacité de cette substance.

Dans les chutes de pression soudaines au cours des expériences, il n'est d'ailleurs pas rare avec des doses fortes, d'arriver à produire chez l'animal une syncope due pour *Pal* à une dilatation active des vaisseaux pulmonaires et à un arrivage sanguin déficient dans le ventricule gauche.

En se basant sur ces expériences physiologiques, il est facile de déduire quels seront les effets du chlorhydrate de papavérine chez l'homme.

Ceux-ci seront, en effet, remarquables dans les crises vasculaires ; crises hypertensives brusques qui accompagnent certains syndromes.

Parmi celle-ci, nous citerons avant tout l'angine de poitrine, la dyspnée hypertensive paroxystique, l'urémie aiguë, l'éclampsie. Dans tous ces cas, la médication extra-veineuse doit être essayée.

L'action du chlorhydrate de papavérine dans l'angine de poitrine nous paraît nettement supérieure à celle des autres dérivés de l'opium et de la morphine en particulier.

Il ne faut pas, en effet, considérer simplement l'action centrale calmante du médicament, il faut aussi considérer ses effets périphériques antispasmodiques et hypertensifs. Or, nous savons que la morphine excite les fibres lisses, il ne faudrait donc jamais l'employer seule, mais lui associer une dose suffisante de papavérine.

De magnifiques résultats obtenus par l'administration du chlorhydrate de papavérine dans l'angine de poitrine furent rapportés par *Pal, Macht, Von Jagié*.

Les uns l'associent à la théobromine suivant la formule de *Flecksender*, d'autres au gardénal ; nous avons obtenu de très bons résultats par les cachets suivants :

Chlorhydrate de papavérine.....	} àà 0 gr. 04
Gardénal	
Opium brut pulv.....	deux centigr.

Un cachet trois fois par jour.

Nous voudrions maintenant rappeler les résultats surprenants que nous avons observés dans les cas de *dyspnée paroxystiques d'origine hypertensive*. Mais il convient tout d'abord de définir ce que nous entendons par dyspnée hypertensive paroxystique.

C'est en général chez des hypertendus à maxima élevé et à forte tension différentielle qu'on observe cette affection.

Le médecin se trouve, le plus souvent, en face d'un malade pâle, angoissé, assis sur son lit, la respiration est haletante, rapide, superficielle. On ne constate pas de signes d'asystolie. L'examen du myocarde montre un cœur gros avec bruit de galop ou simplement clangor aortique. Le diagnostic avec l'asthme aortique par insuffisance myocardique se pose, mais dans celui-ci, il n'y a pas de forte hypertension, mais des signes d'asystolie.

Le diagnostic entre ces deux formes de dyspnée est capital ; dans le premier cas, en effet, la papavérine donne de magnifiques résultats ; dans le second, c'est aux toni-cardiaques qu'on devra s'adresser.

Bien que le sujet que nous traitons soit trop vaste pour admettre de nombreuses observations, nous nous permettons de citer l'une de celles que nous avons recueillies et qui se rapporte à un cas-type de dyspnée d'origine hypertensive.

Appelé d'urgence auprès de Mme S..., 58 ans, nous trouvons celle-ci en proie à une dyspnée interne ; la malade est pâle, anxieuse, se sent perdue.

A l'auscultation, on trouve au cœur un bruit de galop et de nombreux voiles congestifs aux deux bases.

Le taux des urines est relativement peu diminué, il y a 0,25 d'albumine par litre. Pas de signes d'asystolie.

L'examen du sang montre un W—et 0 gr. 40 d'urée par litre. Tension au Vaquez : 28—13 1/2.

Nous administrons dans la journée 3 comprimés de 0 gr. 04 de chlorhydrate de papavérine.

Le lendemain, nous retrouvons la malade transformée ; elle a dormi, ce qui ne lui était pas arrivé depuis 3 jours que durait la gêne respiratoire. Celle-ci a complètement cessé, bien que les râles pulmonaires persistent.

Depuis, nous avons suivi la malade qui prend régulièrement tous les jours huit centigrammes de chlorhydrate de papavérine. Les accès de suffocation n'ont pas reparu ; la tension est tombée progressivement jusqu'à 16—9 1/2.

La malade travaille malgré nos conseils, mais suit un régime strict.

Le chlorhydrate de papavérine peut aussi donner de très bons résultats dans le traitement de l'hypertension chronique banale avec ou sans poussées paroxystiques.

Il existe, en effet, dans ce cas, un certain degré de spasme vasculaire qui peut être combattu efficacement par cet alcaloïde.

Nous tenons aussi à faire remarquer que ce pro-

duit donne des résultats encore incomparables dans l'insomnie des hypertendus et dans les troubles subjectifs dus à l'hypertension artérielle. Les crampes, sensation de doigt mort, les bourdonnements d'oreilles sont remarquablement influencés.

En résumé, le chlorhydrate de papavérine paraît être à l'heure actuelle un des meilleurs médicaments des spasmes vasculaires et des phénomènes hypertensifs.

Donnant des résultats bien supérieurs à ceux de la belladone, il a aussi des avantages incontestables sur les nitrites, car il ne détermine pas comme ceux-ci des phénomènes congestifs avec dilatation des capillaires.

Mentionnons aussi les bons résultats obtenus dans la claudication intermittente (*Baconnet*).

Dans tous ces cas, il est évident que la papavérine n'est qu'un adjuvant du régime qui tient la première place dans le traitement des affections artérielles.

Ajoutons enfin que bien que la papavérine n'ait aucune action sur la syphilis (*Macht* et *M.-A. Rea-soner*), il nous a semblé sans pouvoir l'expliquer que les résultats étaient particulièrement brillants dans les affections vasculaires dont l'origine doit être rapportée à cette maladie.

APPAREIL RESPIRATOIRE

Si le chlorhydrate fut tout d'abord employé dans le traitement des spasmes digestifs, il ne tarda pas à être essayé dans les contractures des fibres lisses de l'appareil respiratoire.

Pal dans une de ses premières communications — *Experimentelle und Klinische studien über die Wirkung des Papaverins* — signala les remarquables effets de cette substance dans le traitement de l'asthme bronchique.

Nous avons eu l'occasion de traiter quelques cas d'asthme pur par le chlorhydrate de papavérine seul ; les résultats qui furent parfois très beaux nous ont semblé assez inconstants dans la crise aiguë. Dans ce cas, l'adrénaline est hors de pair. Mais il nous a semblé qu'on pouvait tirer de grands avantages de l'administration de la papavérine dans l'intervalle des crises asthmatiques. Celle-ci surtout lorsqu'on a soin d'associer à la médication vagotrope, un médicament éliminateur, donne de très remarquables résultats ; les crises s'espacent, deviennent moins fortes et parfois disparaissent complètement.

Nous employons en général la formule suivante :

Chlorhydrate de papavérine... 4 centigr.

Théobromine 0 gr. 50

pour un cachet. 2 à 3 par jour.

Dans les toux spasmodiques quelles qu'en soient leurs origines, la papavérine agit remarquablement.

Dans la coqueluche, *Popper, Bear, Reach, Hochsinger, Goldreich, Baconnet* rapportèrent de bons résultats.

« Dans la plupart des cas, dit *Popper*, l'effet commence immédiatement ; les quintes deviennent plus légères et plus rares, les reprises sont moins fréquentes, les vomissements cessent. » La dose indiquée par *Popper* est d'une cuillerée à café toutes les deux heures d'une solution à 0,2 % à 0,3 %. Il insiste sur l'absence de toxicité du produit.

Mentionnons aussi les effets remarquables de cet alcaloïde sur la toux des tuberculeux.

Les résultats sont en général nettement meilleurs que ceux qu'on obtient avec les médicaments habituels. Les vomissements sont en général supprimés au bout de deux ou trois jours de traitement, ce qui permet au malade de s'alimenter.

Dans les cas qui résistent à ce traitement, nous avons avec succès associé le chlorhydrate de papavérine à la belladone.

Nous conseillons en général de faire dissoudre un comprimé de 0 gr. 04 de chlorhydrate de papavérine qu'on trouve dans le commerce et d'ajouter à cette solution 8 gouttes de teinture de belladone. On

administre cette association vingt minutes avant le repas.

Mentionnons enfin que la papavérine a une action très nette dans tous les cas de dyspnée d'origine pulmonaire.

Grâce à ce médicament, celle-ci s'atténue très vite et le malade est rapidement soulagé.

Ajoutons que dans toutes les maladies spasmodiques de l'appareil respiratoire, le chlorhydrate de papavérine donne de bons résultats : hoquet, spasmes de la glotte, laryngite spasmodique, etc...

SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

L'action de la papavérine sur le système nerveux central a fait l'objet de nombreuses controverses.

Si on se place sur le simple terrain clinique, on voit que l'action de la papavérine est nettement différenciée.

Celle-ci présente en effet :

- 1° Des propriétés narcotiques ;
- 2° Une action analgésique.

L'action narcotique du chlorhydrate de papavérine très nette chez certains individus, l'est beaucoup moins chez d'autres et est nulle dans quelques cas.

Nous avons essayé de déterminer par quel mécanisme cette substance amenait le sommeil chez certains sujets.

Ayant remarqué que chez l'homme sain, cet alcaloïde ne produisait en général, aux doses thérapeutiques, aucun effet sur le système nerveux central, nous avons été surpris de constater que les effets narcotiques de la papavérine étaient particulièrement nets chez deux sortes de sujets :

Chez les vagotoniques,

Chez les spasmodiques.

Ces deux catégories n'en faisaient d'ailleurs qu'une, le spasme étant en effet souvent le résultat d'une irritation du vague.

Quant à l'action analgésique, elle nous a paru, en général, très nette, quelle que soit la douleur envisagée, mais elle est surtout marquée dans les douleurs dues au spasme. Ce fait est corroboré par les résultats obtenus dans les coliques hépatiques, vésiculaires, néphrétiques, intestinales, utérines, etc...

D'après *Macht*, *Hermann* et *Lévy*, l'effet analgésique de la papavérine chez l'homme sain est plus marqué que celui de la codéine, mais est quatre fois moins fort que celui de la morphine.

Contrairement à ce que croyait *Baconnet*, nous pensons que le chlorhydrate de papavérine, au point de vue de ses applications thérapeutiques dans le domaine du système nerveux central, doit être administré :

Au point de vue de son action narcotique, chez les vagotoniques et les spasmodiques insomniaques.

Et si on veut mettre en valeur son action analgésique, dans toutes les douleurs dues aux spasmes.

SYSTÈME VAGO-SYMPATHIQUE

Lorsqu'on étudie les effets du chlorhydrate de papavérine sur le système vago-sympathique, une chose frappe avant tout, c'est que la papavérine paraît être un médicament quasi spécifique de la vagotonie.

Dans le domaine circulatoire, de bons résultats peuvent, en effet, être obtenus dans les syndromes angineux, dans les bradycardies, les élévations brusques de tension.

Dans l'asthme, où on sait que le broncho-spasme est le résultat de l'hypertonie du pneumogastrique.

Il serait intéressant d'essayer cet alcaloïde dans l'hémoclasie digestive et les phénomènes de choc.

Il sera donc rationnel d'administrer le chlorhydrate de papavérine dans les états vagotoniques et on en obtiendra le plus souvent d'excellents résultats.

Mentionnons que nous avons observé de très bons résultats dans les troubles digestifs grippaux et dans le syndrome appelé gastro-entéro-névrose.

Mais les résultats les plus encourageants sont obtenus dans le traitement des symptômes de la vagotonie elle-même.

Il s'agit, en général, de sujets jeunes ou d'âge moyen qui viennent consulter le médecin pour des troubles divers.

Ce sont des sujets « nerveux » aux mouvements brusques et saccadés, présentant des troubles vasculaires fréquents.

Leur aspect rappelle un peu celui des baseoliens.

Les mouvements de déglutition fréquents dus à la quantité anormale de la salive sécrétée provoquent de l'aérophagie.

La respiration est entrecoupée de pauses, irrégulière.

Le cœur est éréthique, le deuxième bruit pulmonaire est souvent accentué. Le pouls est instable, l'arythmie respiratoire est très marquée, il peut aussi y avoir des intermittences du pouls dues à l'aérophagie coexistante.

Du côté de l'appareil digestif, on note des sensations de lourdeur, de plénitude gastrique, des alternatives de constipation et de diarrhée.

Les mictions sont fréquentes, l'excitabilité sexuelle exagérée.

Les réflexes sont vifs, surtout les rotuliens et les crémastériens ; il existe souvent du tremblement des doigts.

Tous ces petits troubles qui amènent le malade à consulter peuvent être supprimés ou tout au moins fortement amendés par le chlorhydrate de papavérine. Sous son influence, on voit les vagotoniques recouvrer leur équilibre végétatif et reprendre la confiance et la maîtrise en soi qu'ils avaient perdues.

AUTRES ACTIONS

Pal le premier a montré que la papavérine pouvait rendre de réels services dans la cure de démorphinisation. Nous ne possédons, à l'heure actuelle, que peu de détails sur ce sujet, mais il est intéressant de connaître la possibilité de remplacer dans de nombreux cas une partie de la morphine par de la papavérine. Cette propriété est propre à diminuer considérablement le nombre des morphinomanes dus à des circonstances contingentes. Sur ce sujet, *Grossmann* rappelle en ces termes l'innocuité de la papavérine : « D'après les recherches faites jusqu'à ce jour, dit-il, on peut considérer la papavérine comme presque dépourvue de toxicité, des doses intra-veineuses allant jusqu'à huit centigrammes et sous-cutanées de plusieurs décigrammes à 1 gramme sont tolérées sans inconvénient. Dans les publications déjà faites, il n'y a pas un seul cas où on ait pu constater une action secondaire nocive. »

Pal rapporte avoir observé des diarrhées pendant l'administration du médicament. En effet, on constate dans bien des cas une augmentation du nombre des sellès, mais ceci n'est pas pour nous étonner ;

comme nous administrons le plus souvent la papavérine à des sujets dont la musculature lisse est contracturée, sous l'influence du médicament, il se fait une détente et une exonération intestinale qui chez des constipés chroniques est en raison directe de l'état du spasme intestinal antérieur. Quoiqu'il en soit d'ailleurs, il est rare que la diarrhée soit gênante au point d'entraîner la suppression du médicament.

Une autre propriété très intéressante, tout au moins au point de vue dogmatique est l'action anesthésique du chlorhydrate de papavérine sur les muqueuses.

Pour cet usage, on pourrait d'ailleurs avec avantage employer le sulfate avec lequel on peut avoir des dissolutions à 10 %. L'anesthésie de l'urèthre fut obtenue par Lévy et des essais d'application à l'anesthésie locale furent tentés par *Finsterer*, mais le pouvoir anesthésique était faible et les propriétés vaso-dilatatrices de la papavérine empêchaient une bonne visibilité du champ opératoire.

Pal rapporte qu'une goutte de solution de sulfate de papavérine à 10 % versée sur la conjonctive d'un lapin anesthésie complètement celle-ci, la pupille se mettant dans une position moyenne.

Bacónnet recommande de substituer à la cocaïne, la papavérine dans la composition des poudres à priser.

Quant à l'action de la papavérine sur les muscles lisses, elle mérite d'être rapportée, bien que n'étant que d'un faible intérêt pratique. Il faut, en effet, des

doses supérieures aux quantités habituellement prescrites pour obtenir un effet sur la musculature striée. Kiss qui a étudié cette action se servait de doses de trente et cinquante centigrammes. Il obtient de fortes améliorations dans la tétanie et la sclérose en plaque, mais dans deux cas d'encéphalite léthargique avec contracture musculaire généralisée, le médicament fut inefficace.

Le chlorhydrate de papavérine ne possède pas d'action sur les glandes. Contrairement à l'opium et aux dérivés phénanthéniques, il ne possède pas non plus de pouvoir anexosmotique.

Une autre propriété très intéressante du chlorhydrate de papavérine est son action sur les êtres unicellulaires. Il serait particulièrement indiqué d'étudier l'action de cet alcaloïde sur les divers protozoaires.

Ceci fut d'ailleurs fait pour l'amibe dysentérique par *Adler* qui montra qu'avec une régularité d'action remarquable, le chlorhydrate de papavérine faisait cesser les phénomènes douloureux rectaux, supprimait le tenesme et permettait un traitement local efficace qu'il était impossible d'appliquer avant le traitement.

Stoerle rapporta également de nombreux cas favorables. Ceci n'est d'ailleurs pas fait pour étonner lorsqu'on connaît la constitution chimique de la papavérine et de l'émétine qui tous les deux sont des dérivés benzyl-isoquinoléïques.

CONCLUSIONS

1° Le chlorhydrate de papavérine est un sel de faible toxicité pouvant être administré très largement, chez l'adulte, les doses moyennes paraissent devoir osciller entre 15 et 35 centigrammes.

Cet alcaloïde doit être chimiquement pur ;

2° Il ne se produit pendant son administration, ni phénomènes d'accoutumance, ni d'effets secondaires nocifs ;

3° Les effets généraux du chlorhydrate de papavérine peuvent être résumés en quelques mots :

C'est un antispasmodique dont l'action sur les muscles lisses est d'autant plus importante que ceux-ci sont plus fortement contracturés ;

C'est un frénateur et parfois un inhibiteur du pneumogastrique.

L'effet est nul aux doses thérapeutiques sur des muscles physiologiquement normaux ;

4° Dans tous les spasmes du tube digestif, le chlorhydrate de papavérine donne de bons résultats,

mais son administration est contre-indiquée dans les sténoses organiques.

Il n'agit pas sur les sécrétions gastriques et intestinales et ne provoque jamais de constipation.

Les résultats obtenus dans les spasmes des canaux hépatiques et de la vésicule biliaire sont en général très beaux ;

5° Le Chlorhydrate de papavérine n'a pas d'action sur le cœur, c'est un hypotenseur énergique lorsque l'hypertension est due à un spasme artériel :

Il est indiqué dans l'angine de poitrine, les crises vasculaires.

Il donne de remarquables résultats dans la dyspnée d'origine hypertensive et l'insomnie des hypertendus.

6° Dans le traitement des spasmes de l'appareil respiratoire, cet alcaloïde a fait ses preuves dans le traitement :

De l'asthme essentiel,

Des toux spasmodiques : coqueluche, toux émétisante des tuberculeux ;

7° Le Chlorhydrate de papavérine possède une action narcotique et des effets analgésiques qui peuvent être utilisés.

Il donne de remarquables résultats chez les vago-toniques ;

8° Cet alcaloïde peut être également employé :

Dans la cure de démorphinisation.

Comme anesthésique local :

Dans le traitement des infections dues aux protozoaires.

Vu le Doyen, *Vu le Président,*
ROGER. LOEPER.

Vu et permis d'imprimer
le recteur de l'Université,

CHARLETY

BIBLIOGRAPHIE

- Adler.* — Medizinische Klin, 1915 N° 12.
- Baxt.* — Archiv. für Anatomie und Physiologie 1869, p. 112.
- Bernard Claude.* — Recherches expérimentales sur l'opium et ses dérivés. Compte rendu de l'Académie des Sciences 1864, t. LX, p. 406-415.
- Bouchut.* — Bulletin général de thérapeutique, avril 1872.
- Cheinisse.* — La papavérine comme antipasmodique. Presse Médicale, 19 mai 1923, N° 40.
- Cæsar Heinrich.* — Quantitative Untersuchungen des Toxizitätsänderung des Morphioms bei Kombination mit anderen, Opiumalkaloiden. Biochemie Zeitschr. t. XLII, p. 316, 325.
- Frigyer.* — Veber die Klinische Verwenbarkeit des Papaverins. Deutsch. Med. Woch. 1923.
- Crossmann.* — Ueber Papaverin. Berl. Kli. W. 1926, N° 46.
- Hofmann.* — Ueber die physiologische Wirkung des Papaverins. Wien. Med. W. 1868.
- Holzknicht et Sgalitzer.* — La papavérine comme moyen de diagnostic par les rayons X du spasme et de la sténose du pylore.
- Hopkins H. S.* — Protoplasmic effects of papaverine, histamine and other drugs. American Jour. of. Physiol. t. LXI, p. 551, 561, 1922.
- Knopfmacher.* — Papaverin bei pylorospasmus. Wien. Med. W. 27 juin 1914, p. 1471.
- Le Fèvre de Airix.* — Recherche sur l'action de la papavérine sur la motilité intestinale. Réunion belge de biologie, 27 mai 1917, p. 94 du compte rendu.

- Macht.** — Etude pharmacologique et clinique de la Papavérine. Arch. of int. Med. 1916, t. XVII, p. 786.
- On the relation between the chemical structure of opium alkaloids and their physiological action on the smooth muscle. Journ. of Pharmacologie and Experimental therapeutics. Vol. XI N° 5 juin 1918.
- Pal.** — Experimentell und Klinische Studien über die Wirkung des Papeverins. W. M. W. 19 avril 1913.
- Ueber die Papaverin reaction der glatten Muskeln ihre diagnostische und therapeutische Verwertung. Med. Klinik 1913 N° 44.
- Papaverin als gefassmittel und Anästheticum Deutsch. Med. W. 22 janvier 1914.
- Kolik und Kolikschmerz. W. m. W. 28 novembre 1925.
- Popper.** — Ueber die Verwendung des Papaverins in der Kinderbehandlung. W. Kl. W. 2 avril 1914.
- Renon et Desbouis.** — Sur l'action cardiaque expérimentale de la papavérine. Compte rendu Soc. de biologie 28 mars 1914, p. 526.
- Szerb et Révész.** — La papavérine dans le diagnostic par les rayons X des affections de l'estomac. Kl. ther. Woch. 2 mars 1914, N° 9.
- Winternitz.** — Action du pantopon sans morphine. Münchener Med. W. 1912 et 16.

